Aus dem Schweizerischen Forschungsinstitut für Hochgebirgsklima und Tuberkulose in Davos . Professor Dr. A. Loewy, Davos

Über die Einwirkung von Leberpräparaten auf Hämoglobingehalt und Erythrozytenzahl des Blutes beim Kaninchen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Agnes Michaelis-Tappolet
med. pract. von Basel

Basel 1935
Druck von Benno Schwabe & Co.

Aus dem Schweizerischen Forschungsinstitut für Hochgebirgsklima und Tuberkulose in Davos . Professor Dr. A. Loewy, Davos

Über die Einwirkung von Leberpräparaten auf Hämoglobingehalt und Erythrozytenzahl des Blutes beim Kaninchen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Agnes Michaelis-Tappolet
med. pract. von Basel

Basel 1935
Druck von Benno Schwabe & Co.

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel
genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. R. Staehelin
Tag der Promotion: 9. Juli 1934

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift,
1935, Nr. 27, Seite 617

Meinen Eltern

Die Gewöhnung an die Höhe erfolgt in einer natürlichen Steigerung der Sauerstoffzufuhr zu den Geweben einmal durch vermehrte Lungenventilation, ferner durch eine Zunahme des Hämoglobins und der Erythrozyten, weiter durch physikalisch-chemische Blutveränderungen, die zu einem größeren Sättigungsvermögen des Hämoglobins für Sauerstoff führen.

Erfolgen die Akklimatisationsvorgänge nicht in genügender Weise und nicht rasch genug, so treten die vielfach geschilderten Beschwerden der Bergkrankheit auf, hervorgerufen durch Sauerstoffmangel in den Geweben.

Während der internationalen *Himalaya-Expedition* 1930, geleitet von *G. O. Dyhrenfurth*, wurden 2 Versuche gemacht, um die Zunahme der Erythrozyten und des Hämoglobins zu beschleunigen: 1. Ein Aderlaß von 200 ccm Blut zur Anregung der Blutneubildungsvorgänge, 2. es wurden Leberpräparate gegeben (*Hepatrat*, 3 × 3 Bohnen, entsprechend einer Tagesaufnahme von 180 g Frischleber). Die Versuchsergebnisse mit Leberpräparaten sind nicht ganz beweisend, weil die Mitglieder der Expedition beim Marsche zu dem Standlager auf 5050 m Höhe, wo mit der Lebertherapie begonnen wurde, schon eine Ueberwindung von 16,000 m Gesamthöhenunterschiedes hinter sich hatten, und weil aus äußeren Gründen nicht fortlaufende ausführliche Blutuntersuchungen unternommen werden konnten. Die Mehrzahl der Teilnehmer, die Hepatrat regelmäßig zu sich nahmen, zeigte eine Steigerung der Leistungsfähigkeit. In einem Fall von Bergkrankheit wurden die Beschwerden nach 8—10 Tagen Leberdarreichung sehr gebessert und die Leistungsfähigkeit nahezu wiederhergestellt. Auf alle Fälle werden dem Körper in der Lebersubstanz hochwertige Stoffe zugeführt.

Die Resultate der theoretisch begründeten Lebertherapie bei Bergkrankheit, die zum 1. Mal während dieser Expedition in großer Höhe am Menschen erfolgte, sollten an Tieren nachgeprüft werden.

Technik der Untersuchung

Wir selbst wählten als Versuchstiere Kaninchen, die in Davos (1550 m Höhe) geboren und aufgewachsen waren. Als Leberpräparate wurden die

injizierbaren Präparate *Campolon* (J. G. Farben), und *Hepracton* (E.Merck) verwendet. Die Wirkung der Leberpräparate und des Sauerstoffmangels wurde gemessen an dem Verhalten der Erythrozytenzahl und des Hämoglobingehaltes, weiter an dem Auftreten von Retikulozyten und sich polychromatisch färbenden Erythrozyten, wie auch an Jugendformen der Erythrozyten.

Das Blut wurde aus einer Ohrvene entnommen. Bestimmung des Hämoglobins mit dem Hämatometer von Pincussen, die der roten Blutkörperchen in der Bürker'schen Zählkammer. Es wurden mehrere Werte bestimmt und ein Mittelwert errechnet. Vitalfärbung des Blutes (Retikulozystendarstellung) nach Ederle. Mit Hilfe eines Okular-Netzmikrometers wurden 1000—2000 Zellen ausgezählt und die Anzahl der Erythrozyten, die die blaugefärbte Substantia granulo-filamentosa aufwiesen, bestimmt. Endlich wurden bei fast jeder Blutentnahme gewöhnliche Trockenpräparate ausgestrichen und nach May-Grünwald gefärbt, zur Darstellung der polychromatischen roten Blutzellen.

Der Sauerstoffmangel wurde erzeugt: a) durch Anämisierung, indem bei einem Aderlaß aus der Carotis ⅓ des Blutes entnommen wurde, die Blutmenge berechnet als $^1/_{20}$ des Körpergewichtes, b) durch Luftverdünnung. Die Versuchstiere kamen in einen genügend großen Luftverdünnungskasten (beschrieben bei Laubender); Verdünnung entsprechend ca. 5000 m. (Unterdruck von 200—300 mm Hg.) Die Tiere ertrugen diese Luftverdünnung und nahmen auch genügend und konstant Nahrung zu sich. Die Dauer der Verdünnung betrug meistens 8—9 Tage, in einem Versuch nur 3 Tage; Leberpräparate intramuskulär. Dosis wurde entsprechend den Angaben beim Menschen für das Kaninchengewicht berechnet; sie entsprach teilweise der neuerdings angewandten Depotbehandlung von Campolon. Die Werte sind in den Tabellen verzeichnet.

Vor der Behandlung (18 Tiere):

Hämoglobin	Maximum	90%
	Minimum	68%
Erythrozyten	Maximum	7,735,000
	Minimum	4,995,000

Im Durchschnitt betrug der Hämoglobingehalt 79%, die Erythrozytenzahl 6,365,000; Retikulozyten 1,7%—12%.

Nach *A. Vedder* ergeben sich beim Kaninchen folgende Mittelwerte im Tiefland: Hämoglobin 81 Leitz-Einheiten, Erythrozyten 5,380,000, normalerweise Polychromasie und Anisozytose, Makro- und Mikrozytose. Nach *Seyfarth* hat das Kaninchen 3—8% Retikulozyten. Die gefundenen höheren Mittelwerte von Erythrozyten und Retikulozyten lassen sich leicht dadurch erklären, daß unsere Versuchstiere auf einer Höhe von 1550 m Höhe lebten und deswegen eine vermehrte Ausschwemmung von roten Blutkörperchen aus den Blutdepots bzw. eine vermehrte Neubildung im Knochenmark aufweisen. Die Hämoglobinwerte müßten mit demselben Instrument ermittelt werden, um verglichen werden zu können.

Die Wirkung der Leberpräparate war von den in der Literatur vorliegenden Versuchen verschieden. Es gelingt meist, auch das normale Blutbild durch Leberdarreichung zu beeinflussen, indem Jugendformen auftreten.

Nach *Adler* und *Schiff* sollen auch bei Normalfällen die Erythrozyten von 4,9 auf 5,8 bzw. 5,9 Millionen ansteigen. Nach den Versuchen an Ka-

ninchen von *Ogawa*, *Nagai* tritt eine Vermehrung der Erythrozyten sowie eine Verschiebung des weißen Blutbildes nach links ein, nach *Piazza* eine deutliche, doch vorübergehende Vermehrung der Retikulozyten. Auch bei Hunden und Ratten fand sich eine hämopoëtische Wirkung (*Ogawa*, *Nagai*, *Verzár*, *Zih* und *Fischer*). Die Gesamtwirkung setzt sich zusammen aus einer ganzen Reihe von Komponenten: außer den schon angegebenen Wirkungen werden erwähnt starke Vermehrung der Blutplättchen (*Reinitz*, *Ogawa*, *Nagai*), leichte Lymphozytose, Zunahme der Leukozytenzahl mit besonderer Beteiligung der Polymorphkernigen und Mononukleären. Dagegen gibt *Gutzeit* an, daß bei 2 Tieren Campolon mit Fischleber und Magenpulver keine Vermehrung der Erythrozyten und des Hämoglobins bewirkte, wohl aber eine erhebliche Retikulozytenvermehrung. *Reinitz*, *Wright* und *Arthur* fanden bei Kaninchen keine Wirkung auf Erythrozytenzahl, auf deren Durchmesser und den Hämoglobingehalt beim Normaltier, auch war die Regeneration nach Anämisierung nicht beschleunigt. *Büttner* konstatierte beim Menschen eine Retikulozytose, doch wurde sie auch vermißt trotz deutlicher Besserung des Blutbildes. *Adlersberg* und *Gottsegen* nahmen bei durch Aderlaß anämisierten Kaninchen keine sichere Wirkung der Leberverfütterung auf die Regenerationszeit der Erythrozyten wahr, hingegen einen deutlich fördernden Einfluß auf die Regeneration des Hämoglobins. Kaninchen zeigten in der Regel bei Verfütterung „großer" Extraktmengen, die das 20—25fache der üblichen therapeutischen Dosen betragen, nach 2—3 Wochen eine Abnahme der Erythrozytenzahl und des Hämoglobins; diese Veränderungen machen nach einiger Zeit auch bei fortgesetzter Verfütterung normalen Werten Platz. Bei höheren Anämiegraden fanden sie Anisozytose und Poikilozytose, hingegen keine unreifen Zellen. *Gänßlen* hat gezeigt, daß mit Campolon die Retikulozytenkrise rascher und stärker einsetzt als mit Leberdiät. Dem Retikulozytenanstieg ist nur ein beschränkter Wert beizuschreiben, weil nicht immer ein Anstieg der Blutwerte erfolgt; trotz Retikulozytenzunahme verschlechterte sich der Zustand eines Kranken von *Gänßlen*. Nach *Gebhardt* und *Carlo* führen sämtliche wirksamen Präparate eine Retikulozytenvermehrung im Rattenversuch herbei, darüber hinaus gibt es aber auch Stoffe, die, ohne klinische Wirkung, eine Retikulozytenkrise auszulösen vermögen. Nach *Verzár* und *Zih* haben Bilirubin und andere Hämoglobinderivate eine starke hämopoëtische Wirkung. Auch das von Bilirubin und Hämoglobin freie Leberextrakt wirkt ausgesprochen hämopoëtisch, gelegentlich wurde auch von diesen Untersuchern eine Abnahme der Blutwerte gefunden.

I

Versuche an normalen Kaninchen mit Campolon und Hepracton

Weder Campolon- noch Hepractoneinspritzungen hatten eine dauernde Vermehrung von Hämoglobin und Erythrozyten zur Folge.

Drei Tiere (Versuch 1) wurden mit verschiedenen Mengen Campolon behandelt (0,14 ccm, 0,3 ccm, 0,068 ccm Campolon total), bei keinem stiegen die Hämoglobin- und Erythrozytenwerte über die Anfangswerte. Sie sanken mit einigen Schwankungen und erreichten bei genügend langer Versuchsdauer höchstens die Anfangswerte wieder. Auch das eine Hepractontier (Versuch 2) bestätigt diesen Befund. Tier 162 vermehrte bis am 13. Tag des Versuchs nach 5 × 0,5 ccm Hepracton, das Hämoglobin um 15%, und die Erythrozyten um 1,3% des Anfangswertes, d. h. also für Hämoglobin meß-

bar, die Steigerung der Erythrozytenzahl innerhalb der Beobachtungsfehler.

Nur 2 Campolon-Tiere wurden aus äußeren Ursachen noch auf das Verhalten der Polychromasie untersucht; bei Tier 103 eine Zunahme der polychromatisch gefärbten Erythrozyten, bei Tier 126 eine etwas stärkere Abnahme. Die 2 Hepractontiere wiesen ein Sinken der polychromatischen Zellen und Retikulozyten auf. Im einzelnen stieg beim Tier 161 aber die Zahl der Retikulozyten und der Polychromatischen nach 2 Einspritzungen um geringe Werte (3% und 18% über die Anfangswerte), sank aber dann stark bis zu 26,6% des ursprünglichen Wertes für die Retikulozyten und bis zu 70% für die Polychromatischen. Hingegen bei einem anderen Tier (162) sanken Retikulozyten und Polychromatische von Anfang an. Die Polychromatischen zeigten am 4. Tage eine Erhöhung, die aber nicht den Anfangswert erreichte und sanken bis zum 13. Tage auf 30% des 1. Tages, die Retikulozyten sogar auf 22,5%. (Anfangswert $\doteq$ 100%.)

II

Versuche zur Bekämpfung der Bergkrankheit

Es wurde je 2 Kaninchen ⅓ des Blutes aus der Carotis entnommen, das eine Tier mit Leberpräparaten behandelt (das andere als Kontrolltier).

Ergebnis bei Campolonbehandlung (Versuch 3): Ein Tier (119) erhielt nach der Blutentnahme in 6 Einspritzungen total 0,078 ccm Campolon. Am 1. Tag nach dem Aderlaß sanken mit Campolon Hämoglobin und Erythrozyten auf 62% bzw. 61% vom Anfangswert; Hämoglobin stieg in einer fast geraden Linie bis auf 85% am 7. Tag und blieb so bis zum 14. Tag, also unter der ursprünglichen Norm. Die Erythrozyten blieben vom 1.—3. Tag mit einer kleinen Schwankung auf 61%, stiegen vom 3.—7. Tag, nämlich um 26%, sanken merkwürdigerweise bis zum 9. Tag um 19%, erreichten aber bis zum 14. Tag wieder den Wert vom 7. Tag, übertrafen ihn um 2%; Endwert also 87% des ursprünglichen Werts der Erythrozyten. Die polychromatischen Zellen stiegen im Gegensatz zu Hämoglobin und Erythrozyten stark an bis zum 5. Tag (Maximum von 6,9%, dagegen am Anfang 1,5); sie stiegen also um 460% vom Anfangswert. Der Abstieg erfolgte langsamer. Beim Vergleichstier 147a war der Abfall der Werte von Hämoglobin und Erythrozyten nach dem Aderlaß weniger stark: für Hämoglobin bis 64% und für Erythrozyten bis 81% vom Anfangswert. Die Werte stiegen dagegen bei den Erythrozyten bis zum 2. Tag um 5%, die Hämoglobinwerte sogar vom 1.—3. Tag um 18%, letztere blieben konstant bis zum 5. Tag. Dann sanken sie um 14% bis zum 7. Tag, um weitere 3% bis zum 9. Tag, am 14. Tag waren sie um 9% gestiegen. An diesem Schlußtag hatte das Hämoglobin 74% vom Anfangswert erreicht. Die Erythrozyten nahmen fast gleichmäßig ab vom 2.—7. Tag (um 16%) und stiegen wieder bis zum 14. Tag um 18%; Schlußwert war 88% des Anfangswertes. Die polychromatischen Zellen stiegen langsam bis zum 3. Tag, dann, nach einer kurzen Senkung, kräftig bis zum Maximum von 1066% des Anfangswertes am 9. Tag.

Ein Vergleich zeigt, daß der Wiederersatz von Hämoglobin und Erythrozyten durch Campolon nicht befördert wurde. In Bezug auf die polychromatischen Zellen hat das Campolon zum min-

desten keinen hemmenden Einfluß ausgeübt. Aber das Kontrolltier hat nach dem Aderlaß einen viel stärkeren Anstieg der polychromatischen Zellen ohne Leberdarreichung. Das verschiedene Verhalten der Werte von Hämoglobin und Erythrozyten kurz nach dem Aderlaß können wir nicht auf eine Wirkung der Leberpräparate zurückführen. Auffallend ist insbesondere der sehr langsame und verzögerte Wiederanstieg von Hämoglobin und Erythrozyten. Er würde den Angaben, die z. B. *Gutzeit* über die Entstehung einer Anämie bei Zufuhr von Campolon, Fischleber und Magenpulver erwähnt, entsprechen. Der Vergleich zwischen dem Verhalten der Polychromatischen bei beiden Tieren widerspricht der Mehrzahl der Literaturangaben — vorausgesetzt, daß Retikulozyten und polychromatische Zellen einander entsprechen — wonach fast immer ein Anstieg der Retikulozyten mit Leberpräparaten auch bei Sinken der Erythrozytenzahl bewirkt wurde. Wohl finden wir bei einzelnen unserer Versuche (4 und 7) ein solches Ansteigen der Retikulozyten und polychromatischen Zellen bei Leberdarreichung; beide Zellarten sind ein Zeichen der Ausschwemmung junger Zellen in die Blutbahn; ob aus den Blutdepots oder aus dem Knochenmark, wurde hier nicht untersucht.

Gerade beim entsprechenden Versuchspaar (4) sehen wir einen starken Anstieg der Retikulozyten beim Hepractontier 144. Es zeigt eine deutliche Abnahme von Hämoglobin und Erythrozyten bis zum 5. Tag nach dem Aderlaß (bei dem Kontrolltier geringer Anstieg). Jedenfalls ist eine fördernde Wirkung von Hepracton auf Hämoglobin und Erythrozyten nicht zu bemerken. Fortlaufende Bestimmungen wurden nur bis zum 5. bzw. 7. Tag nach dem Aderlaß noch ausgeführt, da das Lebertier am 5. Tag einging. Weil das Ergebnis in bezug auf Zunahme der Erythrozyten und des Hämoglobins negativ war, wurde der Versuch nicht wiederholt. Wie schon erwähnt, zeigten die Retikulozyten in diesem Versuch beim Lebertier eine stärkere Vermehrung als beim Kontrolltier. Das Hepractontier bildete vom 1.—3. Tag nach dem Aderlaß eine enorme Anzahl von Retikulozyten. Sie stiegen plötzlich auf 820%, beim Kontrolltier langsam und erreichten am 7. Tag 252%. Auch die polychromatischen Zellen stiegen nach dem Aderlaß mit Hepractonbehandlung gleichmäßig an, ohne Lebermedikation zwar noch rascher, aber mit einem Absturz am 5. Tag. Die Schlußwerte sind bei beiden Tieren annähernd gleich, 760% der Kontrolle, 630% beim Versuchstier; in absoluten Zahlen: 1,1% und 0,9% Polychromatische.

Die Anämisierungsversuche ergeben somit, daß der Ersatz weder des Hämoglobins noch der Erythrozyten durch Campolon oder Hepracton befördert wurde, daß die retikulierten und polychromatischen Zellen eine starke Steigerung erfahren können. Es zeigt sich hierin eine auffallende Divergenz im Gange der normalen Zellen und der nur einen geringen Prozentsatz darstellenden, durch Polychromasie und durch die Substantia granulo-filamentosa gekennzeichneten.

Versuche in verdünnter Luft

Es wurden je 2 Kaninchen in einen Luftverdünnungskasten gesetzt und mehrere Tage darin gelassen und einem davon Leberpräparate injiziert, fortlaufend Hämoglobin und Erythrozyten sowie polychromatische Zellen und in einigen Versuchen auch Retikulozyten bestimmt. Ein Paar Tiere (Versuch 5) wurden 4 Tage in dem Luftverdünnungskasten gelassen, Tier 101 erhielt 2,0 ccm Campolon in 4 Injektionen. Das Hämoglobin sank um 8% des Anfangswertes. Erythrozyten praktisch unverändert. Beim Kontrolltier waren beide Werte gestiegen bis zum Schluß des Versuchs: Hämoglobin um 19%, Erythrozyten um 3% des Anfangswertes. Die Polychromatischen zeigten zunächst bei beiden einen Anstieg, beim Normaltier rascher als beim Campolontier. Bei letzterem nahmen die Polychromatischen erst noch bald wieder ab, während sie sich beim Normaltier weiterhin stark vermehrten, bis zu 6142% des Anfangswertes. In diesem Präparat war als einzel dastehender Fall in allen unseren Versuchen ein Normoblast zu finden.

Zwei andere wurden 8 Tage in verdünnter Luft gehalten (Versuch 6). Tier 148 erhielt in 4 Malen total 0,2 ccm Campolon, hatte aber schon vor der Verdünnung 0,14 ccm Campolon erhalten, nach einer Pause von 3 Tagen. In der Verdünnung nahmen Hämoglobin und Erythrozyten langsam zu, bis zum Maximum am 8. Tag um 24% bzw. 19% über den Anfangswert. 2 Tage nachher, am 10. Tage des Versuchs, waren beide Werte wieder um 3% gesunken. Auch beim Kontrolltier stiegen Hämoglobin und Erythrozyten mit einem Maximum am 8. Tag von 13% bzw. 17% über den Anfangswert. Dieser Erythrozytenwert sank um 3% bis zum 10. Tag, hingegen blieb der Hämoglobinwert konstant. Die polychromatisch gefärbten Erythrozyten nahmen beim Tier mit Campolon annähernd gleich stark zu wie beim Kontrolltier. Bemerkenswert ist in diesem Versuch also, daß das Campolontier stärker reagiert als das Normaltier in bezug auf die Vermehrung von Erythrozyten und Hämoglobin, allerdings mit praktisch kaum in Betracht fallenden Differenzen.

Weiter wurde einem Kaninchen 89 (Versuch 7) Hepracton injiziert und mit Tier 166 9 Tage bei gleichem Druck gelassen. Bis zum 6. Tag der Verdünnung stieg das Hämoglobin langsam, gleichmäßig bei beiden Tieren. Das Kontrolltier zeigte eine etwas stärkere Zunahme von Hämoglobin, nämlich 15% vom Anfangswert, im Vergleich zu 13% beim Versuchstier (Werte am 6. Tag). Die Erythrozytenzahl nahm bei beiden zunächst ab und stieg dann beim Hepractontier um 11% über den ursprünglichen Wert bis zum Schluß des Versuchs. Beim Kontrolltier waren die

Erythrozyten am Schlußtag nur um 2% gestiegen. Vom 6. Tag an stiegen dann die Werte deutlich bei Tier 89 im Vergleich zu Tier 166 bis zu 147% für Hämoglobin und 111% für Erythrozyten am 9. Tag. Stärker beeinflußt zeigte sich auch unter diesen Bedingungen die Zahl der Retikulozyten und Polychromatischen. Die Retikulozyten stiegen beim nicht mit Leber behandelten Tier infolge der Luftverdünnung allerdings erst vom 6. Tage ab bis zum 9. Tag auf 245% vom Anfangswert, während unter Hepractonwirkung bereits am 4. Tag eine Zunahme von 235% einsetzte, die vom 6. Tag ab bis zum 8. Tag bis zu 582% sich steigerte. Die Polychromatischen wiesen beim Tier mit Hepracton eine stärkere Zunahme auf, bei beiden Tieren stiegen die Polychromatischen gleich in den ersten Tagen der Verdünnung, nur unter Hepractonwirkung bedeutend stärker: um das 7—12-fache des Anfangswertes, Kontrolle nur um das 2,8fache. Bei der Kontrolle erfolgte der Anstieg und Abfall der Polychromatischen zeitlich nicht ganz parallel dem Anstieg und Abfall der Retikulozyten.

Auch beim Versuch 8 stellte sich eine stärkere Zunahme des Hämoglobins und der Erythrozyten während der Verdünnung ein, beim Hepractontier hauptsächlich am 3. Tag nach Abschluß der Verdünnung, wobei die Hämoglobinmenge um 47%, die Zahl der Erythrozyten um 26% über dem Anfangswert lagen. Diesem Ergebnis stehen folgende Maximalzahlen beim Normaltier gegenüber, die sich bereits am Schluß der Verdünnung, d. h. am 8. Tag finden; 30% für Hämoglobin und 15% für Erythrozyten über dem Anfangswert. Entsprechen die für Hämoglobin und Erythrocyten gefundenen Werte denen des vorangegangenen Hepractonversuches, so gilt das gleiche nicht mehr für die retikulierten Zellen. Die Polychromatischen können nicht zum Vergleich herangezogen werden, da ihre Zahl nicht zu Anfang des Versuchs bestimmt wurde; ihre Prozentkurve ergibt ein falsches Bild über die Zunahme. Während diese in den Versuchen 4 und 7 mit den anämisierten und unter Luftverdünnung gebrachten Tieren unter Hepracton- oder Campoloninjektionen stärker zunahmen als ohne diese Behandlung, finden wir hier eine geringere Zunahme. Worauf diese geringe Reaktionsfähigkeit beruht, ist zunächst nicht zu sagen. Auffallend ist, daß dasselbe Tier in einem später unternommenen Versuch 4 in Bezug auf die Retikulozyten nach Aderlaß mit Hepracton deutlich stärker reagierte als das zugehörige Kontrolltier.

Tabellen

Tag des Versuchs	Hämoglobin	Erythrozyten	Polychromatische	Retikulozyten
Versuch 1.		*Tier 148* (0,14 ccm Campolon)		
	75%	5,597,000		
2.	72%	5,650,000	0,97%	
4.	70%	5,320,000		
6.	68%	4,982,000		
		Tier 103 (0,3 ccm Campolon)		
	82%	6,235,000		
3.		5,560,000	0,75%	
5.	78%	5,810,000		
7.	75%	5,425,000		
11.	81%	5,430,000		
13.	81%	5,785,000	2 %	
		Tier 126 (0,068 ccm Campolon)		
	90%	6,257,000		
3.	87%	6,470,000	2,9%	
5.	90%	5,787,000		
6.	90%	5,657,000		
7.	90%	6,117,500	0,9%	
Versuch 2.		*Tier 161* (2,5 ccm Hepracton)		
	76%	5,880,000	2,5%	12 %
2.	85%	5,710,000	3,1%	12,4%
4.	73%	6,115,000	1 %	10,6%
6.	71%	5,620,000	1,2%	5,2%
13.	69%	5,640,000	1,7%	3,2%
		Tier 162 (2,5 ccm Hepracton)		
	71%	5,625,000	2 %	6,2%
2.	79%	5,875,000	1 %	4,1%
4.	77%	6,045,000	1,6%	2,2%
6.	80%	6,135,000	0,5%	1,7%
13.	82%	5,700,000	0,6%	1,4%
Versuch 3.		Anämisierung. *Tier 147a* (Vergleichstier)		
	85%	6,255,000	0,3 %	
1.	55%	5,075,000	0,4 %	
2.	64%	5,400,000	0,75%	
3.	70%	5,205,000	0,65%	
5.	70%	4,760,000	1,4 %	
7.	58%	4,425,000	2,2 %	
9.	56%	4,655,000	3,2 %	
14.	63%	5,520,000	1,4 %	

Tag des Versuchs	Hämoglobin	Erythrozyten	Polychromatische	Retikulozyten
		Tier 119 (0,078 ccm Campolon)		
	87%	6,290,000	1,5%	
1.	55%	3,902,000	2,8%	
2.	56%	3,955,000	4,3%	
3.	58%	3,825,000	6 %	
5.	67%	4,570,000	6,9%	
7.	76%	5,415,000	5 %	
9.	77%	4,310,000	3,8%	
14.	76%	5,520,000	2,7%	
Versuch 4.	Anämisierung. *Tier 75a* (Vergleichstier)			
	103%	7,485,000		4,1%
	102%	7,880,000	0,13%	3,2%
1.	68%	5,020,000	0,27%	3,7%
3.	65%	5,050,000	0,9 %	4,7%
5.	75%	5,040,000	0,5 %	4,9%
7.	70%	4,790,000	1,1 %	8,2%
		Tier 144 (2,5 ccm Hepracton)		
	76%	5,570,000	0,15%	1,5%
1.	62%	5,060,000	0,05%	1,0%
3.	57%	4,380,000	0,4 %	8,2%
5.	54%	4,273,000	0,9 %	7,2%
Versuch 5.	Luftverdünnung. *Tier 109* (Vergleichstier)			
	76%	6,310,000	0,07%	
2.	80%	6,720,000	1,1 %	
4.	92%	6,535,000	4,3 %	
		Tier 101 (2,0 ccm Campolon)		
	64%	4,995,000	0,6 %	
2.	60%	5,000,000	3,3 %	
4.	60%	4,920,000	0,5 %	
Versuch 6.	Luftverdünnung. *Tier 147* (Vergleichstier)			
		5,660,000		
2.	75%	5,710,000		
4.	79%	6,390,000	1,4%	
5.	85%	6,463,000		
8.	85%	6,620,000		
10.	85%	6,216,000	5,2%	
		Tier 148 (0,2 ccm Campolon)		
	70%	5,320,000	0,9%	
2.	68%	4,982,000		
4.	75%	6,195,000		
5.	85%	6,227,000		
8.	87%	6,350,000		
10.	85%	6,191,000	4 %	

Tag des Versuchs	Hämoglobin	Erythrozyten	Polychromatische	Retikulozyten
Versuch 7.	Luftverdünnung. *Tier 166* (Vergleichstier)			
	87%	7,225,000	1,5%	6,4%
2.	92%	6,435,000	4,2%	4,5%
4.	99%	7,120,000	3,3%	5,5%
6.	100%	7,305,000	3,2%	3,3%
8.	102%	7,400,000	3,3%	9 %
9.	97%	7,370,000	3,5%	15,7%
	Tier 89 (3,5 ccm Hepracton)			
	68%	6,170,000	0,5%	1,7%
2.	75%	5,643,000	3,7%	1,3%
4.	77%	5,010,000	3 %	4 %
6.	77%	6,120,000	3,7%	2,5%
8.	102%	6,450,000	6 %	9,9%
9.	100%	6,850,000	5 %	8,3%
Versuch 8.	Luftverdünnung. *Tier 75a* (Vergleichstier)			
	86%	6,685,000		3,0%
3.	87%	6,965,000		6,6%
5.	103%	7,830,000	9,3%	8,7%
8.	112%	7,695,000	9,1%	10 %
11.	108%	7,860,000	2,8%	10 %
14.	103%	7,485,000	0,3%	4,1%
	Tier 144 (3,5 ccm Hepracton)			
	70%	5,870,000		4,8%
3.	76%	6,556,000		8 %
5.	81%	6,330,000	4,6 %	
8.	96%	7,065,000	5,9 %	12,5%
11.	103%	7,400,000	1,05%	4 %
14.	87%	6,190,000	0,02%	6 %

Zusammenfassung

Das Problem, durch Leberdarreichung eine stärkere Ausschwemmung von roten Blutkörperchen an Kaninchen zu bewirken und dadurch eine mögliche Lebertherapie der Bergkrankheit beim Menschen herzuleiten, ist für das normale Tier nicht in positivem Sinne entschieden worden. Denn Hämoglobin wie Erythrozyten nahmen bei Zufuhr beider Präparate ab. Bemerkenswert ist, daß auch die Polychromatischen sowohl wie die Retikulozyten gleichfalls an Zahl absinken können.

Teilweise anders gestalteten sich die Ergebnisse bei der Leberbehandlung von anämisierten oder unter Luftverdünnung gehaltenen Tieren. Während Hämoglobin und Erythrozyten sich durch

Campolon und Hepracton wenig beeinflußt zeigten, nahm die Menge der Polychromatischen und Retikulozyten erheblich mehr zu als ohne sie. Jedoch hatten die Leberpräparate auf die polychromatischen und retikulierten Zellen in 3 Versuchen (3, 5 und 8) mit Sauerstoffmangel keinen Einfluß. Wohl stiegen auch hier diese Zellarten unter Leberwirkung an, jedoch weniger stark als beim entsprechenden Kontrolltier. Eine Ausnahme bilden die Versuche 6 und 8, indem auch dort Hämoglobin und Erythrozyten unter Leberwirkung stärker und einander entsprechend zunahmen als ohne sie. Jedoch sind auch in diesen Versuchen die gefundenen Differenzen zwischen dem Kontroll- und dem Versuchstier so gering, daß sie praktisch wenig in Betracht kommen.

Die Ergebnisse stimmen für den Zustand der Aderlaßanämie und des Sauerstoffmangels durch Luftverdünnung überein mit einem Teil derjenigen, die an normalen Tieren früher gefunden waren, während die von uns an Normaltieren festgestellte Wirkung über das Verhalten der Retikulozyten nicht den Angaben in der Literatur entspricht.

Der Vorschlag, Leberpräparate gegen die Beschwerden der Bergkrankheit zu benutzen, erscheint wenig aussichtsvoll, wenn dabei auf eine Zunahme der Gesamterythrozytenzahl abgestellt wird, und wenn der Mensch in derselben Weise auf diese Präparate reagiert wie unsere Versuchstiere. Der öfters gefundenen Zunahme polychromatischer oder retikulierter Zellen würde eine Bedeutung nur dann zukommen, wenn sie fähig wären, mehr oder besser Sauerstoff zu den Geweben zu transportieren als die normalen roten Blutzellen, was noch zu beweisen wäre. Eher könnte man einen ungünstigen Effekt ihrer Gegenwart im Blute annehmen, da sie ja zu einer Sauerstoffzehrung im Blute selbst Veranlassung geben und so den Geweben einen Teil des in das Blut aufgenommenen Sauerstoffs entziehen können.

Für die Anregungen zu dieser Arbeit und für die fördernde Hilfe bei der Ausführung bin ich Herrn Prof. Dr. *A. Loewy*, Davos und Herrn Prof. Dr. *R. Staehelin*, Basel, zu großem Dank verpflichtet.

Adler und *Schiff:* D. Arch. f. klin. Med. 1928, 161, p. 282. — *Adlersberg, D.* und *Gottsegen, G.:* Arch. f. exper. Path. 1929, 142, 323. — *Büttner, H. E.:* Klin. Wschr. 1932, p. 1218. — *Ederle, W.:* Klin. Wschr., 12. Jg., Nr. 7, p. 275. — *Ederle, W.* und *Kriech, H.:* Klin. Wschr. 1931, p. 25. — *Ederle, W.* und *Kriech, H.* und *Gänßlen, M.:* Klin. Wschr. 1931, p. 313. — *Dyhrenfurth, G. O.:* Himalaja, Unsere Exped. 1930, Scherl, Berlin. — *Fischer, E.* und *Verzár, F.:* Zschr. f. exper. Med. 1932, 80, 385. — *Gänßlen, M.:* Klin. Wschr. 1930, p. 2099, D. m. W. 1931, p. 1926. — *Gebhardt, H.* und

Cario, R.: D. m. W. 1932, p. 726. — *Gutzeit:* Aussprache. Verhdlg. d. Ges. f. inn. Med., Wiesbaden 1932. — *Laubender:* Bioch. Zschr. 1925, Bd. 162, p. 459; Bd. 165, p. 427. — *Ogawa, J.* und *Nagai, R.:* Berl. Physiol. 1931, 61, 250. — *Piazza, V. C.:* Berl. Physiol. 1931, 58, 546. — *Reinitz, N.:* Skand. Arch. Physiol. 1929, Berl. u. Leipzig, 56, 1. — *Seyfarth, C.:* Klin. Wschr. 1927, 6. Jg., Nr. 11. — *Vedder, A.:* Zschr. f. d. exper. Med. 1930, 73, 402. — *Verzár, F.* und *Zih, A.:* Bioch. Zschr. 1929, 205, 388. — *Wolfer, R.:* Hdb. d. biolog. Arbeitsmeth. Abt. V, Teil 2/2 p. 1925. — *Wright, G. P.* und *Arthur, B.:* Berl. Physiol. 1931, 59, 600.